

Friedel-Crafts 反应制备乙酰化聚苯乙烯型载体

卞国建, 魏荣卿, 刘晓宁, 王强, 欧阳平凯

(南京工业大学制药与生命科学学院, 江苏 南京 210009)

摘要:通过 Friedel-Crafts 酰基化反应制备了功能化乙酰基聚苯乙烯(PS)载体. 该载体经 Mannich 反应胺化后可替代氯甲基树脂制备的胺基树脂用作酶的固定化载体及制备离子交换树脂. 此法避免了氯甲基树脂生产中使用氯甲醚等致癌物质及多取代、二次交联等副反应的问题. 考察了反应时间、催化剂和酰基化试剂用量、溶剂体系及溶剂用量等对 PS 乙酰化反应的影响, 优化了反应条件, 制得乙酰基 PS 最大担载量可达 5.9 mmol/g, 并在此范围内可定量获得预期担载量的乙酰基 PS 载体.

关键词: Friedel-Crafts; 酰基化反应; 功能化; 乙酰基聚苯乙烯; 乙酰基的定量担载

中图分类号: O636 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-606X(2005)01-0044-05

1 前言

阴离子交换树脂在工业水处理、离子络合等领域具有广泛的用途^[1]. 近年来, 生物技术领域的应用也愈来愈受到人们的重视, 如用于天然药物^[2]、氨基酸^[3]、蛋白^[4]、多肽^[5]等生物分子的分离和纯化.

阴离子交换树脂通常是在氯甲基树脂(Merrifield 树脂)基础上制备的, 但合成氯甲基化树脂的反应原料氯甲醚及二氯甲醚有强烈的致癌作用, 早在 1967 年这两种原料在国际上就已经被禁止使用^[6]. 另外, 氯甲基化反应还存在着多取代和后交联的问题, 使氯甲基树脂的结构复杂化^[7,8]. 为了克服上述弊端, 人们试图改进氯甲基化法或开发新的制备方法^[9], 如间接使用氯甲醚或者完全避免使用氯甲醚的方法. 间接使用氯甲醚的方法主要是采取加入可以产生氯甲醚的混合原料, 此方法虽可以降低氯甲醚或二氯甲醚带来的危害, 但树脂的生产成本较高, 且反应过程中产生的氯甲醚还有泄漏的危险^[10]. 不使用氯甲醚的方法, 如 Barrett^[8]公布了在自由基催化剂存在的情况下, 以磺酰氯为酰化试剂对甲基苯乙烯共聚体进行氯代反应获得氯甲基共聚体的方法, 并在此基础上制备离子交换树脂; Sugii 等^[11]通过傅克反应将氯乙酰基接到交联聚苯乙烯载体上, 然后进行胺化制得阴离子交换树脂; Bayer 等^[12]用 Friedel-Crafts 酰基化反应制得乙酰化聚苯乙烯载体, 再通过 Mannich 反应引入不同的胺基, 用于络合过渡金属. 后者这种 Friedel-Crafts 反应加 Mannich 反应法制得的阴离子交换树脂, 所用酰化试剂便宜、易得; 酰基化基团对苯环有钝化作用, 在苯环的亲电取代中不易发生多取代; 而 Mannich 反应条件温和, 操作简单, 因此是一个安全经济的方法. 但对

反应条件的讨论、优化, 及特定担载量的乙酰化载体的制备, 其他文献未有涉及. 为此, 本工作在文献工作^[12]的基础上详细研究了反应时间、配方、温度等因素的影响, 通过条件的优化, 以获得特定担载量的乙酰化聚苯乙烯载体. 该载体不仅可用于制备阴离子交换树脂, 还可以作为固相合成载体, 组合化学载体及一些络合物的配体等用途.

2 实验

2.1 试剂

苯乙烯-二乙烯基苯共聚载体(PS)粒径 150~220 μm , 交联度 7%, 为悬浮聚合法自制; 该载体使用前经二氯甲烷、四氢呋喃、热水、冷水及甲醇充分洗滤后真空干燥至恒重, 备用; 无水三氯化铝, Fluka 公司; 二氯甲烷(DCM, AR)使用前经活化后的 0.4 μm 分子筛浸泡过夜后使用; 乙酰氯、四氢呋喃(THF)、无水乙醇、甲醇等均为国产分析纯试剂.

2.2 乙酰化聚苯乙烯的制备

乙酰化聚苯乙烯的制备参照文献^[12]进行. 将 PS 在二氯甲烷(DCM)中搅拌溶胀, 滴加酰基化试剂(Reg), 通入少许氮气, 搅拌下加入催化剂(Cat)三氯化铝, 常温常压下反应. 反应结束后, 依次用 THF、冰盐酸(3%)、蒸馏水洗滤树脂, 至用硝酸银溶液检测滤液中无氯离子, 甲醇洗滤 5 次, 真空干燥至恒重.

2.3 产品检测

使用美国 Nicolet 公司的 Nexus 670 红外光谱仪, KBr 压片对样品进行红外分析. 德国 Heraeus 公司的 CHN-O-Rapid 元素分析仪, 对样品进行元素分析.

收稿日期: 2004-03-08, 修回日期: 2004-05-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 20076021); 江苏省十五攻关基金资助项目(编号: BE2001040)

作者简介: 卞国建(1979-), 女, 江苏省建湖县人, 硕士研究生, 生物工程专业; 刘晓宁, 通讯联系人, E-mail: xiaoningliu@163.com.

3 结果与讨论

3.1 产物的红外光谱分析

乙酰化 PS :在 1680 cm^{-1} 处出现羰基的强伸缩振动峰,在 1357 cm^{-1} 处出现甲基的 C—H 弯曲振动峰,而 826 cm^{-1} 处则是芳环 1,4 双取代的 C—H 弯曲振动峰,说明 PS 上的苯环为乙酰基取代^[13].

3.2 产物的元素分析

由增重率计算的碳元素为 83.5%,氢元素为 6.9%,由元素分析仪得到 C 80.02%,H 7.09%.与元素分析相比,用增重率虽有一定差值,但可对反应条件进行快速有效的判定评价^[12],因此本工作采用增重率判定以下反应条件.

3.3 反应时间对 PS 载体乙酰化的影响

为了优化反应条件,研究了投料比 PS:Cat:Reg=1:1:1 情况下,时间对聚苯乙烯乙酰化反应的影响,结果见图 1.从图可以看出,当反应时间达 20 min 时,PS 载体的增重率已达最大值,这说明乙酰化反应活性较高;当反应时间大于 20 min 后,增重率不再随时间的增加而增加.

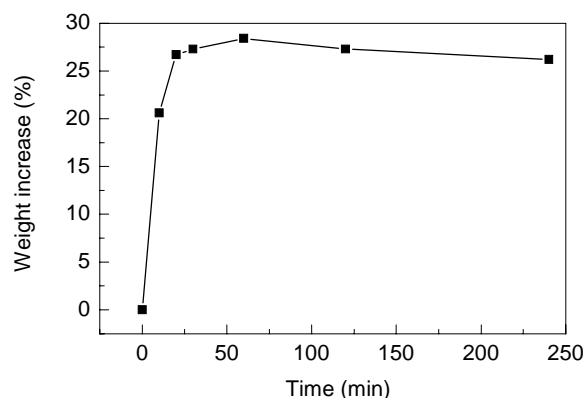


图 1 反应时间对 PS 载体乙酰化的影响

Fig.1 Effect of reaction time on acetylation of PS

PS 载体是交联的小球,在二氯甲烷溶剂中有不同程度的溶胀,但不能溶解,所以该体系是非均相反应体系,因此反应首先易于表面进行.在反应初期,PS 载体的表面有足够的苯环可供反应,因此,反应速度较快,且增重率随反应时间的延长增加较快.反应 20 min 后,PS 载体的苯环取代度可达 72.7%,显然,如此高的取代度意味着不仅载体表面,且载体内部的苯环也参与了反应.乙酰氯与载体内部苯环的反应是一个渗透及反应的过程.当载体表面结合大量的乙酰基将产生表面位阻,而载体内部的交联度又产生结构位阻,使渗透过程减慢.当载体内部苯环乙酰化后,又会在载体内部产生新的位

阻,进一步阻碍乙酰氯进入载体内部,这样载体内部的苯环的取代反应将受到限制,反应速度减慢.所以在整个反应过程中,PS 载体表面的反应占主要地位.在反应后期,当载体表面被乙酰基占满,内部的取代也达到了饱和,随反应时间的延长增重率不再增加.尽管如此,由于乙酰基基团位阻较小,7%的交联载体仍可达到 70% 的高取代度.

3.4 溶剂对乙酰化反应的影响

二氯甲烷和硝基苯是 Friedel-Crafts 反应常用的溶剂^[14],本工作研究了在投料比 PS:Cat:Reg=1:1:1 的条件下,分别以二氯甲烷和硝基苯及二者的混合溶液为溶剂体系对 PS 载体酰基化的影响,结果见表 1.

表 1 反应溶剂对 PS 载体乙酰化的影响

DCM:nitrobenzene	Weight increase (%)	Conversion of PS (%)
10:0	26.4	71.9
8:2	22.2	60.5
5:5	19.5	53.1
2:8	20.8	56.7
0:10	21.6	58.9

溶剂对反应体系的影响可以表现为对 PS 微球的溶胀作用、对乙酰化试剂和催化剂形成的络合物^[15]的溶解作用、对树脂在反应体系中的分散作用以及溶剂的极性对苯环亲电取代反应的作用.由实验现象可知,两种溶剂的上述溶胀作用和溶解作用相近,而二氯甲烷对树脂的分散作用好于硝基苯,硝基苯的极性大于二氯甲烷.

从表 1 可见,当溶剂为纯二氯甲烷时,反应的增重率最高,而为纯硝基苯时反应的增重率次之.这说明纯溶剂时分散作用优于极性作用.当用混合溶剂时,随着二者用量减少,增重率下降;当二氯甲烷与硝基苯的量各占 50%时,产物的增重率降到最低.这是因为二氯甲烷的分散作用及硝基苯的极性作用各自下降所造成的.

由上所述,纯二氯甲烷为该反应较好的溶剂体系.

3.5 溶剂量对 PS 载体乙酰化的影响

在相同条件下,投料比 PS:Cat:Reg=1:1:1 时,溶剂量对 PS 载体乙酰化的影响结果见表 2.从表可以看出,溶剂量少于 20 mL/g 时,对反应几乎没有影响.随着溶剂量增大,反应的增重率开始下降,这是因为过多的溶剂量降低了反应物的浓度,使反应速度下降所致.

表 2 溶剂量对 PS 载体乙酰化的影响

Solvent (mL/g)	Weight increase (%)	Conversion of PS (%)
3.5	27.9	76.0
5	26.1	71.1
10	26.7	72.8
20	26.3	71.7
50	23.1	62.9
100	17.6	48.0

考虑到反应过程的操作以及后处理的方便,选 10 mL/g 为反应的溶剂用量。

3.6 反应温度对 PS 载体乙酰化的影响

投料比 PS:Cat:Reg=1:1:1 时,温度对 PS 载体乙酰化反应影响的结果见图 2。从图可以看出,在低温时反应温度对增重率影响不大。随着反应温度升高,增重率有所下降。乙酰化反应活性很强,反应在较短的时间就可以达到最大值,因此,温度在此范围内不是限制增重率的重要因素。另外反应试剂乙酰氯的沸点很低,随着反应温度的升高,有一定的挥发损失,所以较高的温度易使体系中试剂量减少,导致增重率下降。

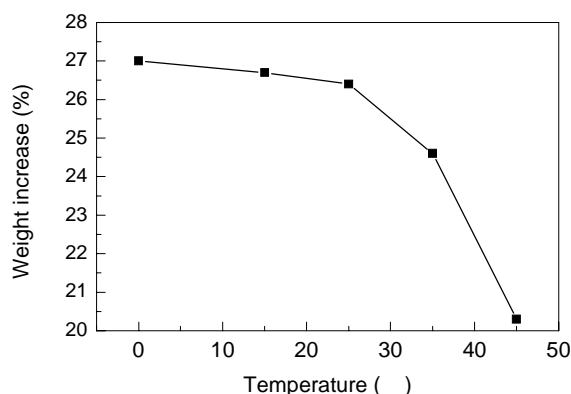


图2 反应温度对 PS 载体乙酰化的影响
Fig.2 Effect of temperature on acetylation of PS

3.7 催化剂用量对 PS 载体乙酰化的影响

反应在不同 PS:Reg 比下进行,通过改变 Cat 用量,讨论其对 PS 载体乙酰化的影响,结果见表 3。

表 3 催化剂用量对 PS 载体乙酰化的影响

PS:Reg	Cat/Reg	Weight increase (%)	Conversion of PS (%)	Conversion of Reg (%)
1:0.3	0.5	3.8	10.4	31.4
	1.0	8.1	22.1	66.9
	1.5	10.0	27.3	82.6
	2.0	10.7	29.2	88.4
1:0.5	0.5	8.3	22.6	41.1
	1.0	14.6	39.8	72.3
	1.5	17.9	48.8	88.7
	2.0	17.8	48.5	88.2
1:1	0.5	17.7	48.2	43.8
	1.0	26.7	72.8	65.4
	1.5	29.3	79.8	72.6
	2.0	31.0	84.5	76.8
	2.5	31.2	85.0	77.3

从表 3 可以看出,不论 Reg=0.3,0.5 或 1,Cat/Reg=1.5~2.0 时,PS 的增重率已达最大值;而当 Cat/Reg<1.5 时,随着催化剂用量的增加,PS 的增重率增加;当 Cat/Reg>2.0 时,随着催化剂用量的增加,PS 的增重率增加趋于平缓。该结果表明,在 PS 乙酰化反应中存在

一个催化剂用量的最佳点(最佳范围),即 Cat/Reg=1.5~2.0,而该最佳点与 Reg 的量无关。

当 Reg=0.3 时,与酰基化试剂相比,PS 载体表面有足够的可供反应的苯环,所以表面积的限制在此不是很重要。Friedel-Crafts 酰基化反应是由催化剂和酰基化试剂形成络合物,然后由此络合物和苯环发生反应。显然随催化剂用量增加,酰基化试剂可与催化剂络合得更完全,形成的络合物更多,使 PS 的增重率增加。当 Cat/Reg=1.5 时,酰基化试剂的转化率达到近 90%,这说明 Cat 的用量已达最佳,使 Reg 的利用率最高;也说明体系中已经没有可供反应的酰基化试剂,所以此时再增加催化剂的用量,PS 的增重率不再提高。

当有限提高酰基化试剂的用量(Reg=0.5)时,增重率变化的规律及产生这种规律的原因与 Reg=0.3 时的结果相同。但从表 3 可以看出,Reg=0.5 时的增重率比 Reg=0.3 时的增重率平行增加,这是因为酰基化试剂量(即络合物量)增加所致。

再进一步提高酰基化试剂的用量(Reg=1)时,增重率与催化剂用量的关系与以上相同。所不同的是当 Cat/Reg>2.0 时,虽然增重率已达到最大,但酰基化试剂的转化率尚不到 80%。这是因为,与酰基化试剂量相比,体系中 PS 载体表面没有足够的可供反应的苯环,载体内部可供反应的苯环又因位阻所限,而使酰基化试剂的转化率不高。

综上所述,Cat/Reg=1.5~2.0 是酰基化反应最佳催化剂用量。

另外,从表 3 还可以看出,在有足够的可供反应的苯环或酰基化试剂量较少的情况下,即对于 PS:Reg=1:x,当 x=0.5,且 Cat/Reg=1.5~2.0 时,Reg 的转化率可达 88%,说明 Reg 近似全部反应。因此可以通过调节 Reg 的加入量,达到定量化制备特定担载量的功能化树脂的目的。

这一结果的实际意义很重要。对于功能化载体,其功能基的担载量并非越大越好,而需有一个适当值,有时甚至要限制在某个范围内。根据以上结论,可以通过理论增重率计算出催化剂的需要量,定量化制备出特定担载量的功能化载体。

3.8 酰基化试剂对 PS 载体乙酰化的影响

在固定 PS:Cat=1:1 的条件下,改变酰基化试剂用量,研究酰基化试剂对 PS 载体乙酰化的影响,结果见图 3。从图可以看出 Reg<1 时,随着乙酰化试剂量的增加,反应的增重率增加较快。这是因为在此条件下酰基化试剂的用量相对于 PS 和 Cat 而言较少,PS 载体有足够的表面供酰基化试剂反应,此时酰基化试剂的量是限

制反应进行的主要因素, 所以随着酰基化试剂量的增加, PS 增重率增加较快。

当 Reg 1 后, 随着乙酰化试剂量的增加, 反应增重率基本保持不变。此时不仅 PS 表面已被乙酰基占满, 而且内部苯环也因位阻所限, 反应难以进行, 增重率不再上升。

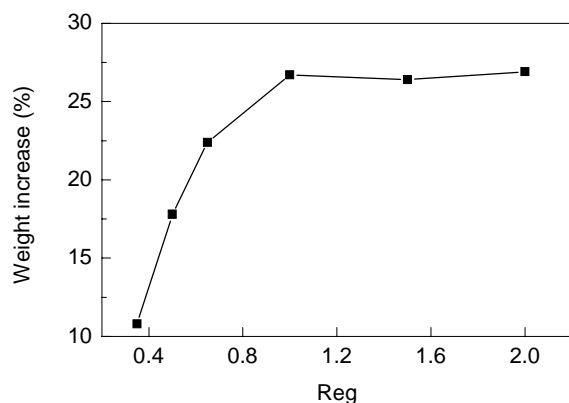


图 3 酰基化试剂对 PS 载体乙酰化的影响

Fig.3 Effect of acylation reagent on acetylation of PS

3.9 投料比对 PS 载体乙酰化的影响

在 PS:Cat:Reg=1:x:x 时, x 对反应的影响见表 4。

表 4 x 对 PS 载体乙酰化的影响
Table 4 Effect of x on acetylation of PS

x	Weight increase (%)	Conversion of PS (%)	Conversion of Reg (%)
0.25	7.4	20.2	73.3
0.3	8.1	22.1	66.9
0.5	14.6	39.8	72.3
1.0	26.7	72.8	66.1
1.5	32.1	87.5	53.0
2.0	32.3	88.0	40.0

从表 4 可以看出, 当 $x < 1$ 时, 随着 x 增加, 增重率上升, 酰基化试剂的转化率保持在 70% 左右。本研究认为当 Cat=Reg<PS 时, 催化剂和酰基化试剂的有效络合率为 70% 左右(剩余 30% 的催化剂起催化作用)。在此情况下, PS 载体相对于酰基化试剂有足够的反应表面, 络合物的多少为限制整个反应的主要因素, 随着 x 值的增加, 即络合物的量增加, 则增重率也随之线性增加。当 $x > 1$ 时, 随着 x 增加, 增重率已呈缓慢增加, 且酰基化试剂的转化率下降。在此情况下, 载体提供的表面和内部可反应的苯环的多少是限制反应的主要因素。 $x=2$ 时, PS 的增重率已达 32.3% (取代度为 88.0%, 负载量 5.92 mmol/g), 说明载体已没有足够苯环可供反应, 所以随着 x 增加, 增重率不再显著增加。

如上所述, 当 $x=Cat/PS=Reg/PS < 1$ 时, 酰基化试剂的转化率稳定地保持在 70%, 这样就可以通过设计给出

x 值, 达到定量化制备特定负载量的功能化树脂的目的。

为了验证此结论, 设计了以下实验, 结果见表 5。说明实验结果与设计要求基本相符。

表 5 乙酰化 PS 载体的设计实验
Table 5 Specified acetylation on acetylation of PS

Specified conversion of PS (%)	x	Weight increase (%)	Conversion of PS (%)	Deviation (%)
16	0.20	6.0	16.4	4.3
51	0.65	19.8	54.0	5.8
62	0.80	22.3	60.8	1.9

4 结论

(1) 反应时间为 20 min 时, 增重率已接近最大值。说明 PS 载体的乙酰化反应速度较快。

(2) 在 PS 载体的乙酰化反应中, 催化剂用量有一个最佳范围, 即 Cat/Reg=1.5~2.0 时最佳。

(3) 作为 PS 载体乙酰化反应的溶剂, 二氯甲烷较硝基苯好, 且混合溶剂差。这是由于溶剂对 PS 载体的溶胀作用、对乙酰化试剂和催化剂形成的络合物的溶解作用、对树脂在反应体系中的分散作用以及溶剂的极性对苯环亲电取代反应的作用的综合影响所致。

(4) 溶剂量对 PS 载体乙酰化反应的影响不大。即 DCM/Reg<20 时, 随着溶剂量的增加, 反应的增重率保持不变。而当溶剂量过多时, 增重率才有所下降。

(5) 通过加料量(催化剂用量、酰化试剂用量)的设置, 可预期得到特定负载量的功能化载体。这在其他文献中未提及。

对于 PS:Reg=1:x, 当 $x > 0.5$, 且 Cat/Reg=1.5~2.0 时, Reg 的转化率可达 90%, 因此可以通过调节 Reg 的加入量, 达到定量化制备特定负载量的功能化树脂的目的。

当 $x=Cat/PS=Reg/PS < 1$ 时, 由于酰基化试剂的转化率稳定地保持在 70%, 由此可以通过控制 x 值, 达到定量化制备特定负载量的功能化树脂的目的。

参考文献:

- [1] 王方. 国际通用离子交换技术手册 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000. 364-467.
- [2] 周小华, 陈器, 吴方国. D241 树脂分离纯化黄芩总黄酮的研究 [J]. 离子交换与吸附, 2002, 18(1): 36-44.
- [3] 叶眉, 徐家敏. 贻贝粉酶解液中系统提取分离氨基酸 [J]. 水产科学, 1996, 3(1): 72-78.
- [4] 张保林, 黄辉. 兔金属硫蛋白的分离与纯化 [J]. 离子交换与吸附, 1994, 10(4): 289-293.
- [5] 许家喜, 宋艳玲, 金声. 几种花粉多肽和多糖的研究 [J]. 北京大学学报, 1999, 35(2): 177-182.
- [6] 孔毅, 吴梧桐, 吴如金. 新型离子交换柱分离蛋白质类药物的研究 [J]. 药物生物技术, 2001, 8(1): 33-35.
- [7] 许辉, 胡喜章. 交联聚苯乙烯型季铵盐树脂的合成新方法 [J]. 高技术通讯, 1996, 6(5): 19-20.

- [8] Barrett J H. Method of Preparing Anion Exchange Resins with Sulfuryl Chloride [P]. US Pat.: 3812061, 1974-05-21.
- [9] 许辉, 胡喜章. 聚苯乙烯型阴离子交换剂的合成方法 [J]. 高分子通报, 1998, 4: 86-94.
- [10] Wuchter R B. Direct Acylaminomethylation of Aromatic Polymers [P]. US Pat.: 3791996, 1974-02-12.
- [11] Sugii A, Ogawa N, Hashizume H. Synthesis and Properties of a New Chelating Resin Containing the Oxime Group [J]. Talanta, 1976, 26(3): 189-192.
- [12] Bayer E, Liu X N, Tallarek U, et al. Polystyrene-immobilized Poly(ethylene imine) Chains—A New Class of Graft Copolymers [J]. Polymer Bulletin, 1996, 37: 565-572.
- [13] Liu X N, Bayer E, Xue G. Infrared Quantitative Study of Acetylation of Microspheres of Polystyrene [J]. Spectroscopy Letters, 1997, 30(2): 289-295.
- [14] 许辉, 胡喜章. Friedel-Crafts 酰基化法制备聚苯乙烯型阴离子交换树脂 [J]. 功能高分子学报, 1998, 11(4): 513-520.
- [15] 何九龄. 高等有机化学 [M]. 北京: 人民教育出版社, 1987. 197-202.

Preparation of Acetylated Polystyrene Carrier by Friedel-Crafts Acetylation Reaction

BIAN Guo-jian, WEI Rong-qing, LIU Xiao-ning, WANG Qiang, OUYANG Ping-kai

(College of Life Science and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract: The functional acetylated polystyrene particles were prepared by Friedel-Crafts acetylation on polystyrene (PS). The obtained particles may be used as the solid support in flexible immobilization of enzyme, and ion exchange and adsorption. The reported method avoided the toxic problem caused by classic chloromethylation process and eliminated side reactions such as multi-substitution and secondary cross link. In this work, the effects of catalyst, acylating reagent, time and solvent were studied to achieve optimum results. By controlling the amount of materials (catalyst, acylating reagent), the quantitative loading of acetylated resin could be attained. The maximum loading of the acetyl polystyrene could be to 5.9 mmol/g.

Key words: Friedel-Crafts; acetylation; functional; acetylated polystyrene; quantitative loading